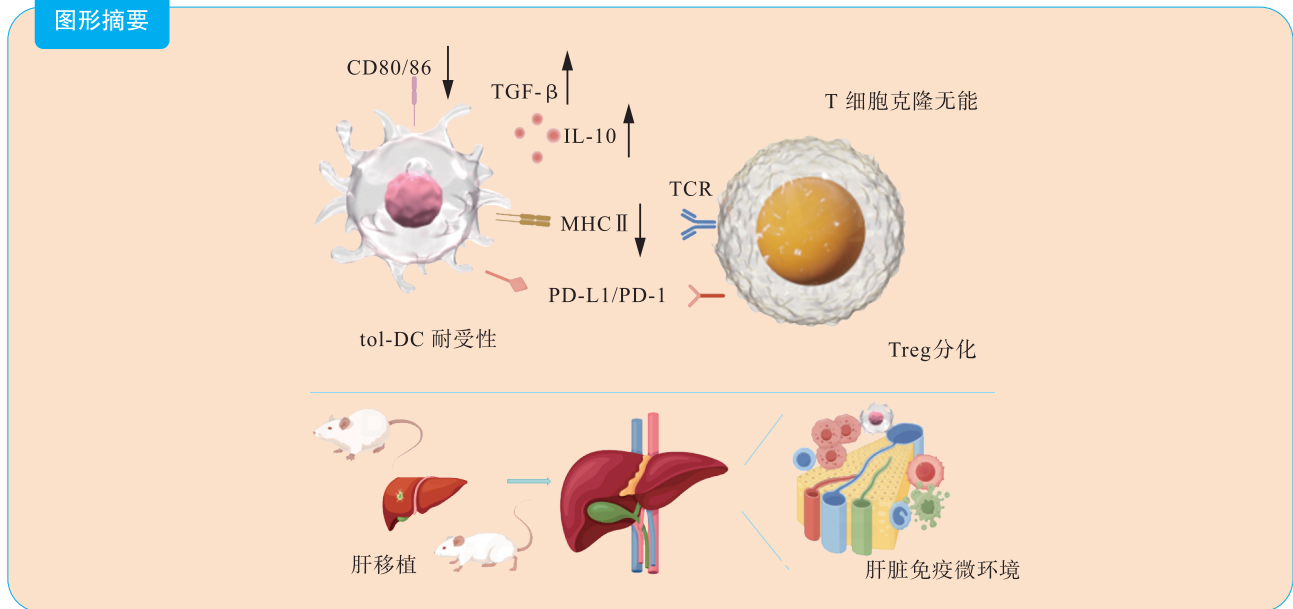


耐受性树突状细胞在肝移植免疫耐受中的作用研究进展

杨志琦 李明皓

图形摘要



【摘要】 肝移植术后排斥反应严重影响受者生存，长期应用免疫抑制药是预防排斥反应的重要手段，但其存在毒性作用，以及会增加全身感染、肿瘤复发等不良事件的风险。因此，在成功肝移植手术之前，如何对受者实施个体化免疫耐受诱导，实现术后免疫抑制药完全或早期撤退，仍然是器官移植工作者不断探索的研究方向。近年来，耐受性树突状细胞诱导肝移植免疫耐受的机制研究取得了一些新的进展，临床试验初显成效。本文就耐受性树突状细胞的特征、参与重塑肝脏免疫微环境的机制及其诱导肝移植免疫耐受基础研究与应用进展进行综述，以期耐受性树突状细胞在肝移植免疫耐受中的应用研究提供参考。

【关键词】 树突状细胞；肝移植；免疫耐受；排斥反应；免疫抑制药；细胞因子；共刺激分子；交叉修饰；免疫微环境

【中图分类号】 R617, R392.12 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0009-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024039

基金项目：宁夏自然科学基金（2021AAC03308）；宁夏回族自治区人民医院科技创新人才项目（院党发〔2023〕72号）；宁夏回族自治区人民医院国家自然科学基金预实验项目（2024GZRYSY0015）

作者单位：750002 银川，宁夏医科大学第三临床医学院（杨志琦、李明皓）；宁夏回族自治区人民医院肝胆外科（杨志琦、李明皓）

作者简介：杨志琦（ORCID 0009-0005-7389-242x），博士研究生，主治医师，研究方向为肝移植免疫耐受，Email: 20220140093@nxmu.edu.cn

通信作者：李明皓（ORCID 0000-0001-5185-1698），医学博士，主任医师，研究方向为肝移植免疫耐受及肝胆胰肿瘤基础与临床研究，Email: liminghao317@163.com

Research progress on the role of tolerogenic dendritic cells in immune tolerance of liver transplantation Yang Zhiqi*, Li Minghao. *The Third Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, China
Corresponding author: Li Minghao, Email: liminghao317@163.com

【 Abstract 】 Rejection after liver transplantation severely affects the survival of recipients. Long-term use of immunosuppressants is an important approach to prevent rejection, whereas it may cause toxic effects and increase the risk of adverse events such as systemic infection and tumor recurrence, *etc.* Therefore, before successful liver transplantation, how to induce individual immune tolerance of recipients and achieve complete or early withdrawal of postoperative immunosuppressants remains to be investigated by practitioners of organ transplantation. In recent years, certain progresses have been made in the mechanism of immune tolerance induced by tolerogenic dendritic cells in liver transplantation, and preliminary outcomes have been obtained in clinical trials. In this article, basic research and clinical application progress in the characteristics of tolerogenic dendritic cells, the mechanism underlying participating in liver immune microenvironment remodeling, and inducing immune tolerance in liver transplantation were reviewed, aiming to provide reference for the application of tolerogenic dendritic cells in immune tolerance of liver transplantation.

【 Key words 】 Dendritic cell; Liver transplantation; Immune tolerance; Rejection; Immunosuppressant; Cytokine; Costimulatory molecule; Cross modification; Immune microenvironment

据研究报道, 12.3% 的成人肝移植受者在术后第 1 年会发生至少 1 次急性排斥反应^[1], 即使在使用免疫抑制药的情况下, 也有 15%~25% 的受者会发生急性排斥反应^[2]。肝移植术后急性排斥反应成为影响移植肝功能及受者预后的一个重要原因^[3]。因此, 如何诱导肝移植免疫耐受成为移植学者们长期关注的重点问题。肝脏被认为是免疫特惠器官, 在移植术后具有很高的自发性和操作性耐受率, 与肝血窦内驻留免疫细胞参与免疫应答相关^[4-5], 这也奠定了诱导肝移植免疫耐受的研究基础。树突状细胞 (dendritic cell, DC) 作为经典抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC), 是肝血窦内驻留免疫细胞的重要组成部分^[6]。其中耐受性 DC (tolerogenic DC, tol-DC) 作为一类特殊亚群, 具有显著诱导 T 细胞免疫耐受的生物学功能, 继而 T 细胞通过凋亡、克隆无能及分化参与肝移植免疫耐受形成^[7]。近年来, tol-DC 在肝移植免疫耐受研究领域取得了一些新的进展, 本文从 tol-DC 特征与肝脏免疫微环境重塑, 以及 tol-DC 诱导肝移植免疫耐受的机制研究与临床应用等方面予以综述, 以期对肝移植免疫耐受的进一步研究提供参考。

1 tol-DC 介导的免疫耐受性特征与肝脏免疫微环境

1.1 tol-DC 介导的免疫耐受性特征

DC 作为 APC, 参与 T 细胞介导的细胞免疫反应

的关键环节。具体来说, DC 通过模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 如 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR), 识别大量的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP), 将抗原加工并提呈给 T 细胞, 以刺激 T 细胞分化并产生免疫应答效应^[8]。而通常将具有稳定、半成熟表型和耐受性属性的 DC 亚群称为 tol-DC^[9], 包括未成熟 DC (immature DC, imDC)、调节性 DC (regulatory DC, DCreg)、“选择性激活” DC^[10]。tol-DC 主要的免疫学功能为诱导效应 T 细胞的克隆无能或缺失, 以及调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 分化或增殖^[11]。

tol-DC 典型的耐受性特征为抗原提呈能力减弱、共刺激分子表达减少、抑制分子表达增多或抗炎因子如白细胞介素 (interleukin, IL)-10 和转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 的分泌增加, 从而建立局部抑炎环境^[12]。研究表明, DC 激活状态决定了其抗原提呈能力^[13-14]。imDC 低表达 CD80、CD86 及主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) II, 抗原提呈能力下降, 诱导 T 细胞增殖减弱; 而成熟 DC (mature DC, mDC) 相对高表达 CD80、CD86 及 MHC II, 抗原提呈能力增强, 促进 T 细胞向效应 T 细胞分化, 发挥促炎作用。

细胞代谢或可重塑 tol-DC 耐受性特征。研究显

示, 通过地塞米松诱导成功构建 tol-DC, 其 CD83 和 CD86 表达减少、分泌大量的 IL-10 和 TGF- β , 并抑制辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1 和 Th17 增殖, 进一步通过转录组测序分析, tol-DC 调控表型更多富集脂肪酸氧化、氧化代谢和锌稳态等生物学功能^[15]。Sen 等^[16] 也报道, 核受体共抑制剂 1 (nuclear receptor co-repressor 1, NCoR1) 介导的糖酵解和脂肪酸氧化可调控小鼠和人类 DC 的免疫耐受与炎症平衡。

1.2 tol-DC 与肝脏免疫微环境

肝脏是人体重要的代谢性器官, 由于具有独特的免疫微环境, 因此也被认为是一个免疫器官, 而其免疫微环境的独特性在于其常驻免疫细胞的生物学功能^[17-18]。研究表明, 肝脏中的 APC 包括 DC 和 K \ddot{u} pffer 细胞, 以及肝细胞、肝窦内皮细胞和肝星状细胞等肝实质细胞, 参与调节肝脏炎症反应, 促进 T 细胞耐受^[19-20]。肝脏常驻 DC 是最为经典的 APC, 其中 tol-DC 在启动 T 细胞免疫应答过程中起到关键作用, 参与维持肝脏免疫微环境^[21]。在肝脏微环境中, 造血祖细胞可以分化为维持肝脏耐受性的 DCreg^[22], 从耐受性特征角度出发, DCreg 也属于 tol-DC。

tol-DC 主要通过 4 种不同的机制诱导免疫耐受:

(1) 在 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 与 tol-DC 表达的 MHC 分子结合后, 在共刺激分子低表达和共抑制信号增多的情况下, 导致 T 细胞克隆无能、增殖减少^[9]。tol-DC 表达的程序性细胞死亡蛋白配体 1 (programmed cell death protein-ligand 1, PD-L1) 与 T 细胞表达的程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 相互作用触发 T 细胞克隆无能^[23], 或通过 T 细胞表达的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 与 tol-DC 表达的 CD80/CD86 分子结合, 导致其内吞和降解, CD28 共刺激信号通路减少^[24]。(2) tol-DC 通过产生抗炎前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂), 上调免疫抑制代谢物、吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO), IDO⁺tol-DC 可以产生色氨酸低微环境, 有利于生物活性代谢物色氨酸的分解代谢, 抑制效应 T 细胞活动并刺激 Treg 分泌 TGF- β 和 IL-10, 而 TGF- β 和 IL-10 可以再次诱导生成 IDO⁺tol-DC^[25]。此外, tol-DC 可通过乳酸分泌抑制 T 细胞增殖^[26]。(3) tol-DC 可直接分泌具有耐受性活性的细胞因子和代谢物

如 IL-10、TGF- β 和维 A 酸, 可抑制效应 T 细胞活性, 诱导 Treg 和调节性 B 细胞 (regulatory B cell, Breg) 分化, 后者可以抑制 Th1、Th17、滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, Tfh) 和终末 B 细胞分化, 刺激 T 细胞克隆无能, 从而诱导免疫耐受^[27]。(4) T 细胞表达的 Fas 与 tol-DC 表达的 Fas-L 结合, 触发 T 细胞凋亡^[28]。此外, tol-DC 可产生肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), 与 TRAIL 受体结合, 诱导 CD4⁺T 细胞凋亡, 介导免疫耐受^[29]。

2 tol-DC 诱导肝移植免疫耐受的基础研究

tol-DC 在保持肝脏免疫微环境稳态以及炎症感染、病毒侵袭、肿瘤发生发展及自身免疫性疾病等病理状态下的免疫调控机制已被逐渐深入研究^[9]。而移植肝的免疫反应被认为是排斥反应和免疫耐受的平衡问题^[30], 涉及供受者多种免疫细胞的不同免疫机制, 肝移植操作性免疫耐受形成的机制尚未完全明确^[31]。

2.1 供肝 DC 迁移诱导肝移植免疫耐受

供者来源的 DC 可迁移到受者的淋巴结和胸腺, 与受者的淋巴细胞形成嵌合体, 通过胞吐的方式释放可溶性 MHC, 诱导 T 细胞克隆无能和 Treg 分化, 形成免疫耐受^[32]。研究发现, 供者来源的造血细胞在肝移植术后从移植物中迅速迁移, 术后 1.5 h 就可在血液中发现, 术后 4~7 d 移植肝组织同种异体移植反应性细胞毒性 T 淋巴细胞逐渐减少, 推测与移植肝浸润 T 细胞凋亡的增加相关^[33]。表明供者来源的造血细胞可能通过同种异体移植反应性细胞毒性淋巴细胞凋亡来诱导同种异体移植耐受。使用 CD11c 敲除以消耗供肝 DC 的小鼠肝移植模型中, 术后出现了排斥反应^[34], 说明供体 DC 在肝移植免疫耐受中可能发挥了重要作用。而经受体小鼠门静脉过继回输供体小鼠肝脏来源的外周血 DC, 移植肝表达高水平的 DNAX-激活蛋白 12 (DNAX-activating protein 12, DAP12)、髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cell 2, TREM2) 和 T 细胞共抑制分子 PD-L1, Treg 分化增多, 最终促进同种异体肝移植免疫耐受^[35]。

2.2 供肝 DC 通过交叉修饰受体 DC 诱导肝移植免疫耐受

交叉修饰 DC (cross-dressed DC, CD-DC) 是指受者 DC 通过获得由供者 DC 外囊泡传递的完整

MHC II, 影响宿主免疫调控方向。研究发现, 小鼠肝移植术后约 60% 的受体 DC 表达供肝 MHC II, 提示 CD-DC 存在, 而非 CD-DC 相比, 移植肝 CD-DC 表达了更高水平的 PD-L1 和 IL-10 等抑制性分子^[36]。同时, 观察到 PD-1、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构的分子 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3, TIM-3) 高表达的 CD8⁺T 细胞凋亡增多, 显著抑制了受体 T 细胞的增殖, 从而介导肝移植免疫耐受。

2.3 tol-DC 共刺激分子及细胞因子表达减少诱导肝移植免疫耐受

T 细胞激活过程需要 DC 提呈的 3 个信号: 肽-MHC 复合物、CD80/CD86 分子提供的共刺激信号, 以及细胞因子介导的极化信号 IL-12。tol-DC 则通过降低自身共刺激分子及细胞因子的表达, 抑制 T 细胞的激活, 从而介导肝移植免疫耐受^[37-38]。基于该细胞机制, 体外生成单核细胞来源 tol-DC (monocyte-derived tol-DC, mo-tol DC) 的方案逐渐被开发出来^[39], 通过改变细胞因子分泌, 减少共刺激分子的表达以抑制 T 细胞增殖。自报道 IL-10 刺激 DC 获得抗成熟和耐受性特征以后的 20 年间, 陆续有研究报道其他耐受诱导药物或生物分子对 DC 具有耐受诱导作用^[40], 如地塞米松、维生素 D₃、西罗莫司 (雷帕霉素)、TGF- β , 同时也被应用于肝移植免疫耐受的动物体内实验验证。

2.4 tol-DC 通过 PD-1/PD-L1 信号通路介导肝移植免疫耐受

PD-L1 在 DC 显著表达, 抑制 T 细胞激活^[41]。间接说明其在 tol-DC 免疫耐受性形成中的重要作用, 高 PD-L1/CD86 比值被证明是用于器官移植临床试验的人类 DC 的重要特征^[42]。由此可见, PD-1/PD-L1 信号通路逐渐成为肝移植免疫耐受领域研究热点^[43-44]。既往研究中通过敲除供体小鼠 PD-L1 基因建立小鼠肝移植模型, 发现供体小鼠 PD-L1 敲除后, 受体小鼠外周血中未能检测到 CD4⁺CD25⁺Treg, 推测供体 PD-L1 可能参与诱导 Treg 产生^[45]。而阻断 PD-1/PD-L1 信号通路显著降低了移植肝组织中 CD4⁺Foxp3⁺Treg 的富集, 减弱了移植物的免疫耐受性^[35]。

2.5 tol-DC 协同凋亡淋巴细胞介导肝移植免疫耐受

细胞凋亡对维持自我耐受性至关重要, 主要通过 APC、Treg 和可溶性因子发挥免疫调节作用^[46]。供体凋亡细胞输注受体后被脾脏边缘区 DC 吞噬, 下

调促炎因子的表达, 上调 IL-10 和 TGF- β 的分泌及 Treg 的分化, 从而介导免疫耐受^[47]。Peng 等^[48]建立大鼠肝移植急性排斥反应模型, 术前 1 周将半凝集素-1 诱导生成 tol-DC 联合供体来源紫外线照射诱导的凋亡淋巴细胞输注到受体体内, 发现其比单独输注半凝集素-1 诱导生成 tol-DC 或供体来源紫外线照射诱导的凋亡淋巴细胞更能延长移植物的存活时间, 移植肝浸润 CD4⁺Treg 明显增加, 干扰素 (interferon, IFN) - γ ⁺T 细胞水平降低, 促进肝移植免疫耐受。

3 tol-DC 诱导肝移植免疫耐受的临床应用

tol-DC 诱导肝移植免疫耐受在机制研究上取得了部分进展, 但临床研究仍处于探索初步阶段。目前临床转化研究主要侧重于 DCreg, 这与调节性免疫细胞机制的深入研究、DCreg 提取与制备流程的优化及大量临床前安全性试验的探索息息相关。2017 年美国匹兹堡大学注册了一项术前 1 周供者来源 DCreg 输注肝移植受者 I/II 期临床试验 (NCT03164265), 旨在观察活体肝移植中供者来源 DCreg 输注后免疫抑制药撤药的安全性和早期疗效。通过对 13 例接受 DCreg 治疗的肝移植受者与 40 例对照组受者比较, 发现 DCreg 的输注与外周循环及移植肝内效应 T-bet⁺Eomes⁺CD8⁺T 细胞和自然杀伤细胞亚群以及 Th1 分泌的促炎因子减少相关, 表明供者来源 DCreg 的潜在免疫调节作用^[49]。该中心于 2019 年注册另一项 I/II 期临床试验 (NCT04208919), 旨在评估活体肝移植术后 1 周输注供者来源 DCreg 的安全性和治疗效果, 并开始撤退免疫抑制药。截至 2024 年 1 月, 共纳入 24 例受试者, 试验结果尚未报道。但该团队通过前期工作总结了 DCreg 制备的流程及规范, 为进一步评价 DCreg 治疗在器官移植或自身免疫性疾病中的应用提供了依据^[50]。

4 小 结

tol-DC 参与肝脏免疫微环境的重塑, 主要通过迁移、交叉修饰、自身共刺激分子及细胞因子表达减少、抑制性因子的表达增多以及联合细胞凋亡等方式抑制 T 细胞活化或增殖以及 Treg 分化, 从而诱导肝移植免疫耐受, 具有潜在的临床应用前景, 但是更多基于耐受机制的研究才能为 tol-DC 过继回输诱导肝移植免疫耐受提供更多的策略。

参考文献:

- [1] KWONG AJ, EBEL NH, KIM WR, et al. OPTN/SRTR 2021 annual data report: liver[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(2 Suppl 1): S178-S263. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.02.006.
- [2] MONTANO-LOZA AJ, RODRÍGUEZ-PERÁLVAREZ ML, PAGEAUX GP, et al. Liver transplantation immunology: immunosuppression, rejection, and immunomodulation[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(6): 1199-1215. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.01.030.
- [3] LUCEY MR, FURUYA KN, FOLEY DP. Liver transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(20): 1888-1900. DOI: 10.1056/NEJMra2200923.
- [4] QUE W, UETA H, HU X, et al. Temporal and spatial dynamics of immune cells in spontaneous liver transplant tolerance[J]. *iScience*, 2023, 26(9): 107691. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107691.
- [5] 钱子冰, 张琦, 曾佩芸, 等. 肝窦内皮细胞-肝脏的守门员[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(4): 315-320. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20201204.002.
- QIAN ZB, ZHANG Q, ZENG PY, et al. Liver sinusoidal endothelial cells-the liver's gatekeeper[J]. *J Hainan Med Univ*, 2022, 28(4): 315-320. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20201204.002.
- [6] DU X, LI M, HUAN C, et al. Dendritic cells in liver transplantation immune response[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1277743. DOI: 10.3389/fcell.2023.1277743.
- [7] PASSERI L, ANDOLFI G, BASSI V, et al. Tolerogenic IL-10-engineered dendritic cell-based therapy to restore antigen-specific tolerance in T cell mediated diseases[J]. *J Autoimmun*, 2023, 138: 103051. DOI: 10.1016/j.jaut.2023.103051.
- [8] BOŠNJAK B, DO KTH, FÖRSTER R, et al. Imaging dendritic cell functions[J]. *Immunol Rev*, 2022, 306(1): 137-163. DOI: 10.1111/immr.13050.
- [9] MORANTE-PALACIOS O, FONDELLI F, BALLESTAR E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(1): 59-75. DOI: 10.1016/j.it.2020.11.001.
- [10] MORELLI AE, THOMSON AW. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(8): 610-621. DOI: 10.1038/nri2132.
- [11] KENISON JE, STEVENS NA, QUINTANA FJ. Therapeutic induction of antigen-specific immune tolerance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(5): 338-357. DOI: 10.1038/s41577-023-00970-x.
- [12] CASTENMILLER C, KEUMATIO-DOUNGTSOP BC, VAN REE R, et al. Tolerogenic immunotherapy: targeting DC surface receptors to induce antigen-specific tolerance[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643240. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643240.
- [13] LEBLANC-HOTTE A, AUDIGER C, CHABOT-ROY G, et al. Immature and mature bone marrow-derived dendritic cells exhibit distinct intracellular mechanical properties[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1967. DOI: 10.1038/s41598-023-28625-w.
- [14] 张轶西, 宋飞玉, 郭义文, 等. Dectin-1 过表达对树突状细胞成熟的抑制作用及其对小鼠心脏移植免疫耐受的诱导作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(4): 994-1000. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230421.
- ZHANG YX, SONG FY, GUO YW, et al. Inhibitory effect of Dectin-1 over-expression on maturation of dendritic cells and its induction effect on immune tolerance of heart allografts in mice[J]. *J Jilin Univ (Med Edit)*, 2023, 49(4): 994-1000. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230421.
- [15] GARCÍA-GONZÁLEZ PA, MAGGI J, SCHINNERLING K, et al. Regulation of tolerogenic features on dexamethasone-modulated MPLA-activated dendritic cells by MYC[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1171. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01171.
- [16] SEN K, PATI R, JHA A, et al. NCoR1 controls immune tolerance in conventional dendritic cells by fine-tuning glycolysis and fatty acid oxidation[J]. *Redox Biol*, 2023, 59: 102575. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102575.
- [17] KAFFE E, ROULIS M, ZHAO J, et al. Humanized mouse liver reveals endothelial control of essential hepatic metabolic functions[J]. *Cell*, 2023, 186(18): 3793-3809. DOI: 10.1016/j.cell.2023.07.017.
- [18] 苗同国, 南月敏. 肝细胞癌的免疫微环境[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(9): 923-930. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220703-00365.
- MIAO TG, NAN YM. Hepatocellular carcinoma immune microenvironment[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(9): 923-930. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220703-00365.
- [19] ZHAO J, ZHANG S, LIU Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the heterogeneity of liver-resident immune cells in human[J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 22. DOI: 10.1038/s41421-020-0157-z.
- [20] FASANO R, MALERBA E, PRETE M, et al. Impact of antigen presentation mechanisms on immune response in autoimmune hepatitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 814155. DOI: 10.3389/fimmu.2021.814155.
- [21] DOU L, ONO Y, CHEN YF, et al. Hepatic dendritic cells, the tolerogenic liver environment, and liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(2): 170-180. DOI: 10.1055/s-0038-1646949.
- [22] XIA S, GUO Z, XU X, et al. Hepatic microenvironment programs hematopoietic progenitor differentiation into regulatory dendritic cells, maintaining liver tolerance[J]. *Blood*, 2008, 112(8): 3175-3185. DOI: 10.1182/blood-2008-05-159921.
- [23] SAGE PT, SCHILDBERG FA, SOBEL RA, et al. Dendritic cell PD-L1 limits autoimmunity and follicular T cell differentiation and function[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2592-2602. DOI: 10.4049/jimmunol.1701231.
- [24] QURESHI OS, ZHENG Y, NAKAMURA K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4[J]. *Science*, 2011, 332(6029): 600-603. DOI: 10.1126/science.1202947.
- [25] SUNDRUD MS, KORALOV SB, FEUERER M, et al. Halofuginone inhibits Th17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response[J]. *Science*, 2009, 324(5932): 1334-1338. DOI: 10.1126/science.1172638.
- [26] MARIN E, BOUCHET-DELBOS L, RENOULT O, et al. Human tolerogenic dendritic cells regulate immune responses through lactate synthesis[J]. *Cell Metab*,

- 2019,30(6):1075-1090. DOI:10.1016/j.cmet.2019.11.011.
- [27] COMI M, AVANCINI D, SANTONI DE SIO F, et al. Coexpression of CD163 and CD141 identifies human circulating IL-10-producing dendritic cells (DC-10)[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 95-107. DOI: 10.1038/s41423-019-0218-0.
- [28] SÜSS G, SHORTMAN K. A subclass of dendritic cells kills CD4 T cells via Fas/Fas-ligand-induced apoptosis[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(4): 1789-1796. DOI: 10.1084/jem.183.4.1789.
- [29] FANGER NA, MALISZEWSKI CR, SCHOOLEY K, et al. Human dendritic cells mediate cellular apoptosis via tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)[J]. *J Exp Med*, 1999, 190(8): 1155-1164. DOI: 10.1084/jem.190.8.1155.
- [30] 吴念, 高霖道, 龚建平. 肝移植免疫耐受诱导及监测的研究现状[J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(5): 376-378,388. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2023.05.009. WU N, GAO LX, GONG JP. Current research status on induction and monitoring of immune tolerance in liver transplantation[J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*, 2023, 26(5): 376-378,388. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.05.009.
- [31] THOMSON AW, VIONNET J, SANCHEZ-FUEYO A. Understanding, predicting and achieving liver transplant tolerance: from bench to bedside[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(12): 719-739. DOI: 10.1038/s41575-020-0334-4.
- [32] YOKOTA S, YOSHIDA O, ONO Y, et al. Liver transplantation in the mouse: insights into liver immunobiology, tissue injury, and allograft tolerance[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(4): 536-546. DOI: 10.1002/lt.24394.
- [33] TAY SS, LU B, SIERRA F, et al. Differential migration of passenger leukocytes and rapid deletion of naive alloreactive CD8 T cells after mouse liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(11): 1224-1235. DOI: 10.1002/lt.23720.
- [34] YOSHIDA O, KIMURA S, DOU L, et al. DAP12 deficiency in liver allografts results in enhanced donor DC migration, augmented effector T cell responses and abrogation of transplant tolerance[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(8): 1791-805. DOI: 10.1111/ajt.12757.
- [35] NAKANO R, YOSHIDA O, KIMURA S, et al. Donor plasmacytoid dendritic cells modulate effector and regulatory T cell responses in mouse spontaneous liver transplant tolerance[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(6): 2040-2055. DOI: 10.1111/ajt.16412.
- [36] ONO Y, PEREZ-GUTIERREZ A, NAKAO T, et al. Graft-infiltrating PD-L1^{hi} cross-dressed dendritic cells regulate antidonor T cell responses in mouse liver transplant tolerance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1499-1515. DOI: 10.1002/hep.29529.
- [37] GAMA JFG, CARDOSO LMDF, BISAGGIO RDC, et al. Immunological tolerance in liver transplant recipients: putative involvement of neuroendocrine-immune interactions[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2327. DOI: 10.3390/cells11152327.
- [38] YIN X, CHEN S, EISENBARTH SC. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 759-790. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101819-025146.
- [39] ŠVAJGER U, ROŽMAN PJ. Recent discoveries in dendritic cell tolerance-inducing pharmacological molecules[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106275. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106275.
- [40] CAUWELS A, TAVERNIER J. Tolerizing strategies for the treatment of autoimmune diseases: from ex vivo to in vivo strategies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 674. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00674.
- [41] JU F, WANG D, HUANG L, et al. Progress of PD-1/PD-L1 signaling in immune response to liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1227756. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1227756.
- [42] ZAHORCHAK AF, MACEDO C, HAMM DE, et al. High PD-L1/CD86 MFI ratio and IL-10 secretion characterize human regulatory dendritic cells generated for clinical testing in organ transplantation[J]. *Cell Immunol*, 2018, 323: 9-18. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.08.008.
- [43] HANDELSMAN S, OVERBEY J, CHEN K, et al. PD-L1's role in preventing alloreactive T cell responses following hematopoietic and organ transplant[J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1609. DOI: 10.3390/cells12121609.
- [44] HUANG Y, WU X, TANG S, et al. Donor programmed cell death 1 ligand 1 is required for organ transplant tolerance in major histocompatibility complex-mismatched mixed chimeras although programmed cell death 1 ligand 1 and major histocompatibility complex class II are not required for inducing chimerism[J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(8): 1116-1129. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.04.022.
- [45] LIU H, BAKTHAVATSALAM R, MENG Z, et al. PD-L1 signal on liver dendritic cells is critical for Foxp3(+)/CD4(+)/CD25(+) Treg and liver tolerance induction in mice[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5): 1853-1855. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.03.015.
- [46] HUSAIN I, LUO X. Apoptotic donor cells in transplantation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626840. DOI: 10.3389/fimmu.2021.626840.
- [47] ZENG S, XIAO Z, WANG Q, et al. Strategies to achieve immune tolerance in allogeneic solid organ transplantation[J]. *Transpl Immunol*, 2020, 58: 101250. DOI: 10.1016/j.trim.2019.101250.
- [48] PENG Y, YE Y, JIA J, et al. Galectin-1-induced tolerogenic dendritic cells combined with apoptotic lymphocytes prolong liver allograft survival[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 470-482. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.019.
- [49] TRAN LM, MACEDO C, ZAHORCHAK AF, et al. Donor-derived regulatory dendritic cell infusion modulates effector CD8⁺T cell and NK cell responses after liver transplantation[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(717): eadf4287. DOI: 10.1126/scitranslmed.adf4287.
- [50] ZAHORCHAK AF, DERIGGI ML, MUZZIO JL, et al. Manufacturing and validation of good manufacturing practice-compliant regulatory dendritic cells for infusion into organ transplant recipients[J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(4): 432-441. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.11.005.

(收稿日期: 2024-02-17)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)